



MODELOS ANIMALES DE ENFERMEDAD DE PARKINSON



Javier Cuenca Alcañiz 47398509-V
María Jesús González Sánchez 70081929-D

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno degenerativo del sistema nervioso central desarrollado como resultado de la pérdida de neuronas productoras de dopamina en la sustancia negra del cerebro, por lo que se producen patrones anormales de activación nerviosa, lo que conlleva un deterioro del movimiento. Además se produce una disminución de noradrenalina, lo que explica las características no motrices de la EP, y una elevación colinérgica, lo que explica los trastornos periféricos.

Causas

Susceptibilidad genética → Gen que codifica para la proteína α -sinucleína.

Factores ambientales
Alteraciones de la función mitocondrial
Estrés oxidativo

Clínica

Temblor en reposo
Rigidez
Bradicinesia
Alteración de los reflejos posturales

Trastornos emocionales y sensitivos, gastrointestinales, autonómicos y deterioro cognitivo

Población afectada

Estudio transversal en población mayor de 65 años de EEUU. 450.000 casos de EP

Prevalencia: 1,6%
Raza negra y asiática 50% menor que raza blanca
Mayor en los hombres

Neuroquímica

Formación de cuerpos de Lewy, formados por α -sinucleína, una proteína sináptica y nuclear

Pérdida de neuronas dopaminérgicas:
80%: Mecanismos compensatorios: síntomas leves
95%: Síntomas evidentes

Diagnóstico

Historia clínica + Examen neurológico

Pruebas:
Test de levodopa y apomorfina
Diagnóstico por imagen
Medicina nuclear

Tratamiento: Dirigido a mejorar los síntomas derivados de la pérdida neuronal.

Síntomas motores

- ❖ Aumento de niveles de dopamina en el cerebro/Inhibidores periféricos de la L-aromático descarboxilasa → Levodopa/Carbidopa, Levodopa/Benserazida
- ❖ Agonistas de dopamina → Apomorfina, pramipexol, ropinirol, rotigotina, Bromocriptina
- ❖ Inhibidores de la MAO-B → Rasagilina, selegilina o deprenilo
- ❖ Inhibidores de la COMT → Entacapona, tolcapona
- ❖ Anticolinérgicos → Biperideno, prociclidina, trihedilfenidilo
- ❖ Inhibidores de los receptores de aminoácidos excitadores → Amantadina

Síntomas no motores

- ❖ Benzodiacepinas
- ❖ Antidepresivos
- ❖ Neurolépticos

Otras estrategias terapéuticas

- ❖ Cirugía irreversible: palidotomía y talatomía
- ❖ Cirugía reversible: estimulación cerebral profunda
- ❖ Injertos cerebrales: células cromafines

- Revisión de las características de la EP
- Revisión de los modelos animales en los que se lleva a cabo el estudio de la EP

OBJETIVOS

- Revisión bibliográfica
- Artículos y revistas científicas de Google académico y Pubmed
- Libros sobre farmacología de la biblioteca de la Facultad de Farmacia

MATERIAL Y MÉTODOS

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los modelos animales de la EP imitan la lesión neuropatológica, aunque desde el punto de vista clínico no son superponibles a los pacientes con EP. Uno de los problemas primordiales en estos modelos animales es la dificultad de producir una lesión homogénea y la posibilidad de recuperación espontánea con el tiempo. Los modelos tradicionales de la EP se basan en el uso de neurotoxinas, las cuales actúan de forma selectiva en la sustancia negra de ratones, ratas, gatos y primates principalmente. Los nuevos modelos animales, basados en ingeniería genética, nos facilitan un mayor conocimiento de las bases genéticas de la enfermedad.

ROTENONA

Inhibidor de la NADPH Deshidrogenasa de la cadena respiratoria mitocondrial

Administración por vía subcutánea, selectividad por neuronas nigroestriadas y provoca la aparición de cuerpos de Lewy

PARAQUAT

Activación de Cinasa ASK1 que desencadena la apoptosis de las neuronas dopaminérgicas

Administración mediante inyecciones directas en el cerebro con selectividad por la sustancia negra. Productor de estrés oxidativo causante de la apoptosis neuronal

6-OHDA

Formación de H_2O_2 y radicales libres desencadenantes de estrés oxidativo

Administración por vía sistémica con selectividad por los transportadores de dopamina penetrando así en las neuronas

MPTP

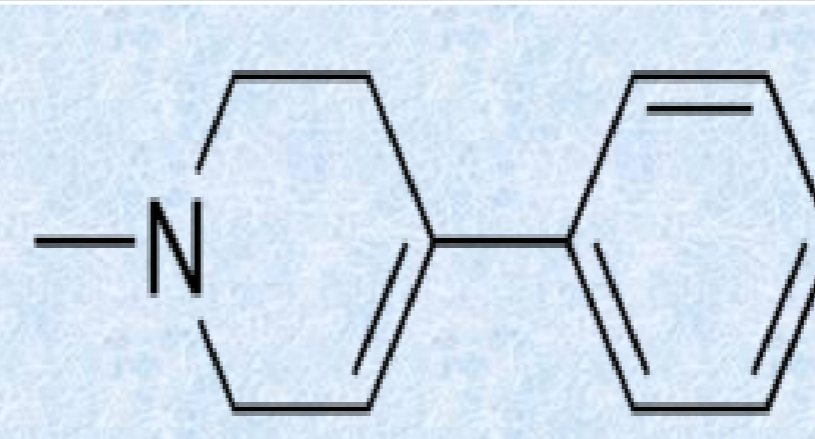
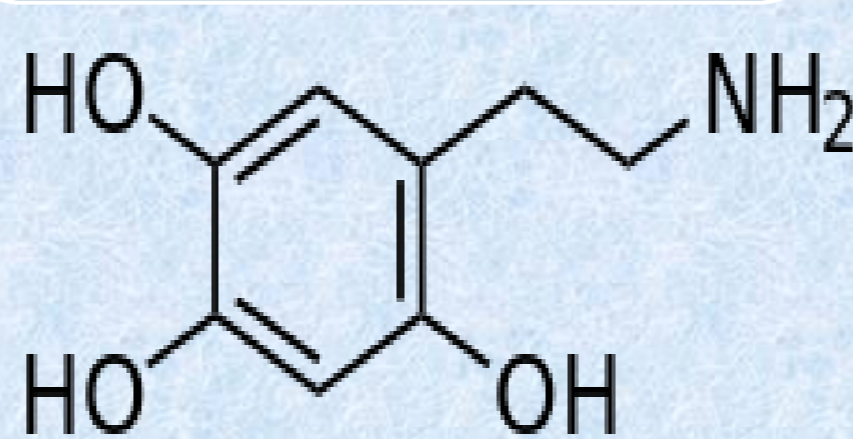
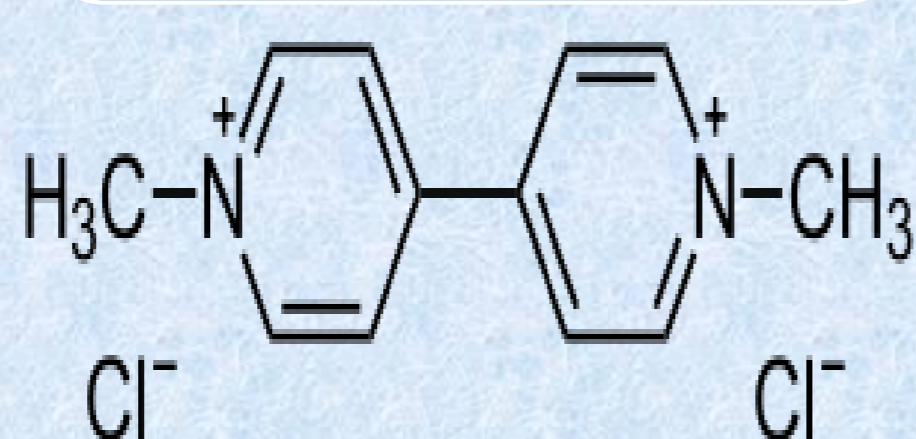
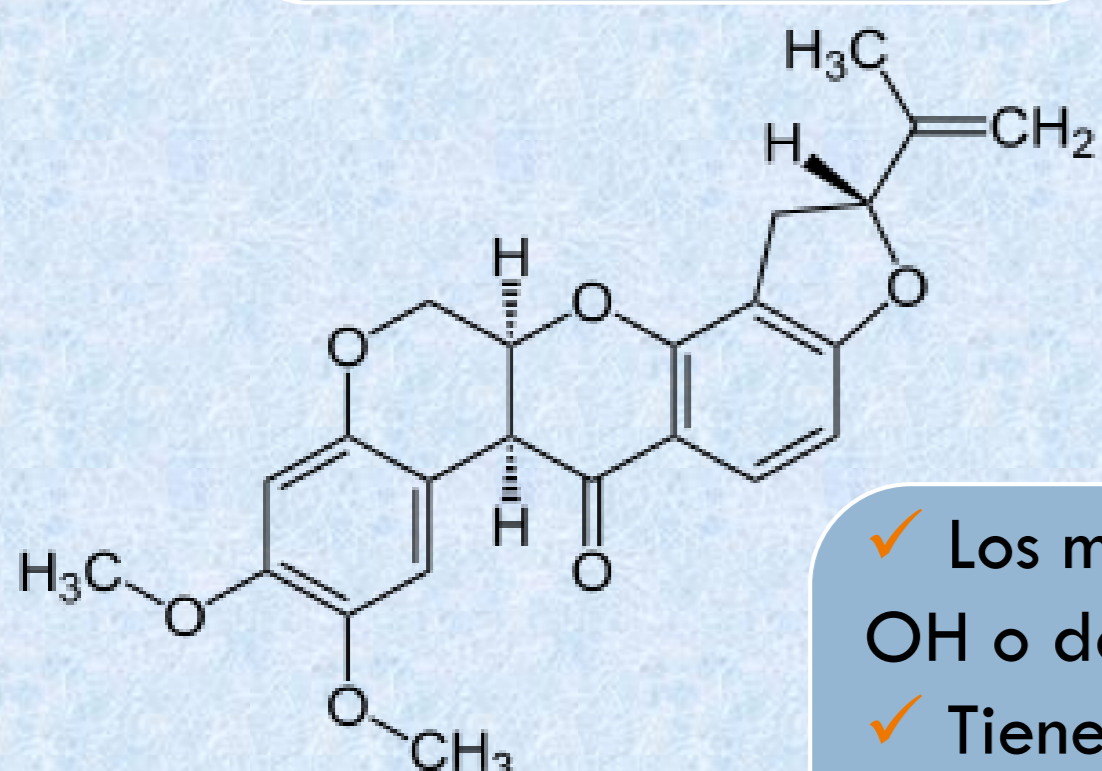
Inhibidor de NADPH deshidrogena y formación de radicales libres

Proneurotoxina metabolizada a MPP^+ en el organismo. La degeneración no es selectiva de neuronas dopaminérgicas y no reproduce totalmente la lesión histológica

TRANSGÉNICA

Mutación en genes PARK y gen LRRK2 implicados en la degeneración de neuronas dopaminérgicas

Alteración de ciertas proteínas presentes en ND como alfa sinucleína o dardarina, cuya pérdida de estructura desencadena el daño neuronal



CONCLUSIONES

- ✓ Los modelos animales de EP utilizados actualmente están basados en el uso de neurotoxinas como son la administración de 6-OH o de rotenona.
- ✓ Tienen como diana fundamental el daño mitocondrial que desencadena un estrés oxidativo, lo que provoca la apoptosis de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y con ello la sintomatología de la EP.
- ✓ Los modelos animales utilizados en investigación no son superponibles a los pacientes con EP debido a las diferencias significativas de las lesiones patológicas y la sintomatología entre el modelo animal y el enfermo humano.

BIBLIOGRAFÍA

➤ National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Enfermedad de Parkinson: Esperanza en la investigación. Publicación de NIH 15-139S.

➤ Blesa J, Phani S, Jackson-Lewis V, Przedborski S. 2012. Classic and New Animal Models of Parkinson's Disease. Journal of Biomedicine and Biotechnology.